

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1904-1905 — N° 11

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'UROTROPINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 24 Novembre 1904

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Barthélemy ORTICONI

ELEVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né le 7 Avril 1881, à Isle-Rousse (Corse)



LYON

Imprimerie WALTENER & C^{ie}

3, Rue Stella, 3

1904

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'UROTROPINE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
HUGOUNENQ. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements		BARD.
Clinique ophtalmologique.		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants		X...
Physique médicale		AUGAGNEUR.
Chimie médicale et pharmaceutique		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.		WEILL.
Matière médicale et Botanique.		MONOYER.
Parasitologie		HUGOUNENQ.
Anatomie		GAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE.
Physiologie		LORTET.
Pathologie interne		TESTUT.
Pathologie externe		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		MORAT.
Anatomie pathologique		TEISSIER.
Médecine opératoire.		X...
Médecine expérimentale et comparée		MAYET.
Médecine légale		TRIPPIER.
Hygiène		POLLOSSON (M.)
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		SOULIER.
		FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire. BOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes	MM. POLLOSSON (A.), agrégé
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Accouchements.	COMMANDEUR, —
Matière médicale	MOREAU, —
Embryologie	REGAUD, —
Anatomie topographique.	ANCEL, —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	BORDIER.	REGAUD.	GAYET.
PIC.	COURMONT (P.).	CAUSSE.	MOREL.
PAVIOT.	CHATIN.	ANCEL.	NEVEU-LEMAIRE
NOVÉ-JOSSERAND	VILLARD.	CHARVET.	NICOLAS.
BÉRARD.	TIXIER.	COMMANDEUR.	PATEL.
SAMBUC.			

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, Président; M. PIC, Assesseur;

MM. MOREAU et SAMBUC, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A MES PARENTS

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

Médecin aide-major de 1^{re} classe

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULIER

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine
Médecin honoraire des hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIC

Médecin des hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SAMBUC

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU

En mettant en tête de ce modeste travail le nom de nos parents, nous ne faisons que remplir le plus sacré des devoirs. Leur tendresse toujours en éveil, leur bonté inépuisable, leurs incessants sacrifices sont à jamais gravés dans notre cœur. Qu'ils acceptent ici le témoignage de notre infini dévouement et de notre profonde reconnaissance.

M. le professeur Soulier, après nous avoir admis dans son laboratoire, nous fait aujourd'hui le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Qu'il veuille bien croire à notre respectueuse gratitude.

Nous avons trouvé dans la bienveillance de M. le professeur agrégé Sambuc un grand soutien à un tournant dangereux de notre vie d'école. En lui adressant nos plus sincères remerciements, nous l'assurons ici de notre vive reconnaissance.

Merci au commandant de Giovanni, chez qui nous fûmes toujours si cordialement reçus. Son aimable famille a su nous rendre moins dur l'éloignement des nôtres ; qu'il nous permette ici de le remercier de son charmant accueil.

HISTORIQUE

Ce fut Butlerow qui le premier, en 1860, réussit à préparer l'Urotropine, mais ce fait passa à peu près inaperçu et il faut arriver à Nicolaïer en 1894 pour trouver une étude à peu près complète de ce corps. C'est Nicolaïer qui l'appela Urotropine (το ουρον urine τροπειν modifier) parce que, dit-il, ce produit employé chez l'homme, modifie profondément les urines sans se décomposer.

Entre Butlerow et Nicolaïer il est un nom que nous devons citer dans l'historique de l'Urotropine; c'est celui de Bardet. Celui-ci en effet signale le premier, en 1894, l'existence de la base hexaméthylène-tétramine, qu'il a baptisée Formine et à l'aide de laquelle Trillat son élève, a obtenu une série de dérivés. Il continue ses essais avec la collaboration de M. Albert Robin et en 1900 il se prépare à publier un travail sur la question, lorsqu'en rassemblant les renseignements bibliographiques nécessaires, il constate que le médicament qu'il avait le premier signalé en 1894, se trouvait

connu et très employé en Allemagne comme un médicament découvert par Nicolaïer, médecin principal de la clinique de Goettingue, qui lui avait donné le nom d'Urotropine.

Après Nicolaïer, les travaux abondent sur ce médicament. On l'expérimente de diverses façons et on multiplie ses applications dans les affections des voies urinaires. Les uns, tels que Casper, Elliot, Cohn, Lœbisch, Orłowsky, Kelly, Wilcox, Heubner, montrent son action antiseptique en général et sa propriété d'arrêter les fermentations ammoniacales de l'urine. D'autres, comme Rosenfeld, Cohn, Neumayer à l'étranger, et tout dernièrement en France M. Ch. Vinay l'appliquent avec un certain succès dans le traitement de la diathèse urique.

Enfin, et c'est là un point à peu près nouveau, Drake, Richardson, Horton-Smith et Neufeld préconisent l'emploi de l'Urotropine dans la bactériurie typhique dans un but prophylactique contre la propagation de cette maladie.

CHAPITRE PREMIER

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'UROTROPINE

L'urotropine passe très rapidement dans les urines après son absorption. Au bout de 15 minutes, on est à peu près certain de pouvoir constater sa présence dans l'urine. Casper a retrouvé ce corps 10 minutes après son ingestion. Il persiste peu de temps après la suspension du traitement, et on ne peut plus démontrer sa présence treize heures après une seule dose de 0 gr. 50 cent. et 27 heures après l'ingestion de 1 gr.

Jamais nous n'avons pu retrouver l'urotropine dans l'urine après la cessation du traitement et il nous semble que ce médicament disparaît de l'urine avec la même facilité qu'il y apparaît.

Bardet, le premier, semble avoir expérimenté l'urotropine chez les animaux et étudiant précisément son action physiologique, il indique que les animaux

supportent très bien son ingestion même à doses massives. Nicolaïer a repris les mêmes expériences sur des lapins et des chiens et il dit que jamais ses animaux n'ont présenté de signes morbides. Il a pu pourtant provoquer une albuminurie passagère chez le lapin avec une dose de 10 gr. et un chien qui en avait ingéré 15 gr. dans la journée présenta de l'hématurie. Mais ces phénomènes ont très rapidement disparu et ne se sont accompagnés d'aucun symptôme général.

Les injections intraveineuses du médicament ont toujours été bien supportées. Nous avons pu nous en rendre compte chez un chien auquel nous avons injecté dans la veine fémorale une solution de 3 gr. d'urotropine (voir expérience page 14). Nous avons examiné en même temps les contractions de la vessie, car nous nous demandions si l'urotropine n'avait pas pour effet d'en augmenter le nombre ou la force. Nous avons pu observer qu'il n'en était rien, car le tracé pris avant et après l'injection ne présentait aucune modification. Nous avons alors injecté de l'adrenaline et nous avons obtenu aussitôt une tétanisation du muscle vésical.

Orlowsky, de St-Petersbourg, étudiant la question des propriétés bactéricides de l'urotropine conclut ainsi :

1° L'action bactéricide de l'urotropine sur les vibrions du choléra, le staphylocoque, le bacille et les spores transportant le fléau de la peste sibérienne, est classée après celle du phénol et du sublimé ;

2° Dans les milieux albumineux, l'action bactérienne de l'urotropine est diminuée ;

3° Sur les microbes de la fermentation ammoniacale de l'urine, l'urotropine agit assez puissamment surtout à la température du corps mais cependant plus faiblement que la formaline.

Nicolaïer qui a bien étudié l'influence de l'urotropine sur le développement des microorganismes, a fait de longues et nombreuses expériences. Il résulte de ses travaux que l'urotropine dans les milieux nutritifs n'arrête le développement des microorganismes que sous l'influence de la température du corps.

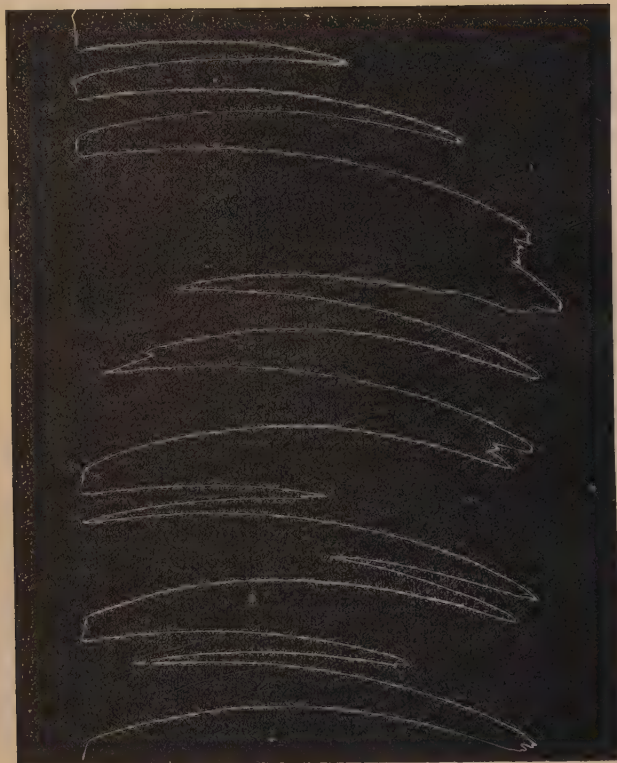
D'après lui ce phénomène s'expliquerait par la formation à la température du corps d'un produit pouvant empêcher le développement des microorganismes. En effet, considérant la constitution chimique de l'urotropine qui est un composé d'aldéhyde formique et d'ammoniaque, il admet que l'urotropine dans les milieux de culture qu'il a employés (gélatine, albumine d'urine, urine) fournit de l'aldéhyde formique qui, en quantité infiniment petites, influe déjà sur le développement des microorganismes.

L'action de l'urotropine comme antiseptique s'explique donc facilement par la scission du médicament dans l'organisme en formol et ammoniaque. Ce dégagement de formol est facile à remarquer et, en effet, nous verrons dans l'étude chimique que les réactions de l'urotropine sont dues au formol qu'elle contient et que lorsqu'on chauffe une solution d'urotropine dans de certaines conditions, il se dégage une forte odeur de formaldéhyde.

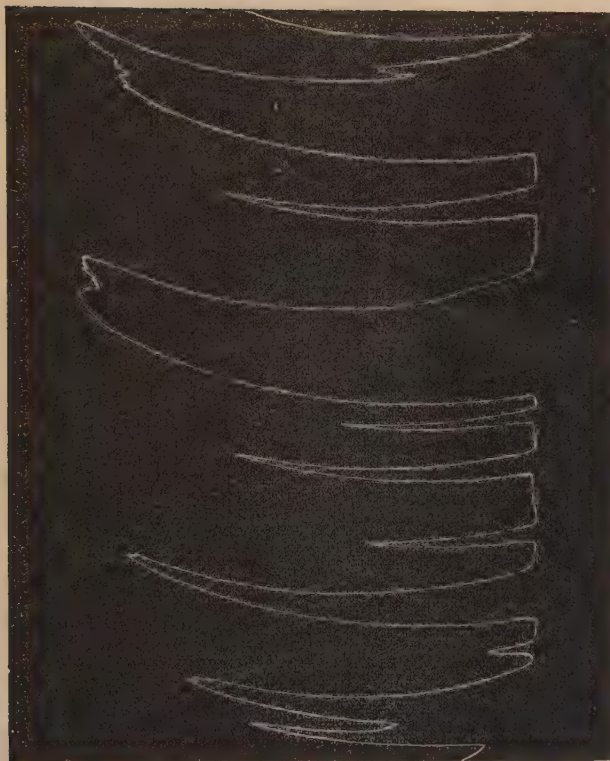
EXPÉRIENCES

Chien de 10 kgs 400. On prend le tracé des mouvements de la vessie après avoir fait une injection intraveineuse de 3 grammes d'une solution d'urotropine, on obtient le tracé n° 2.

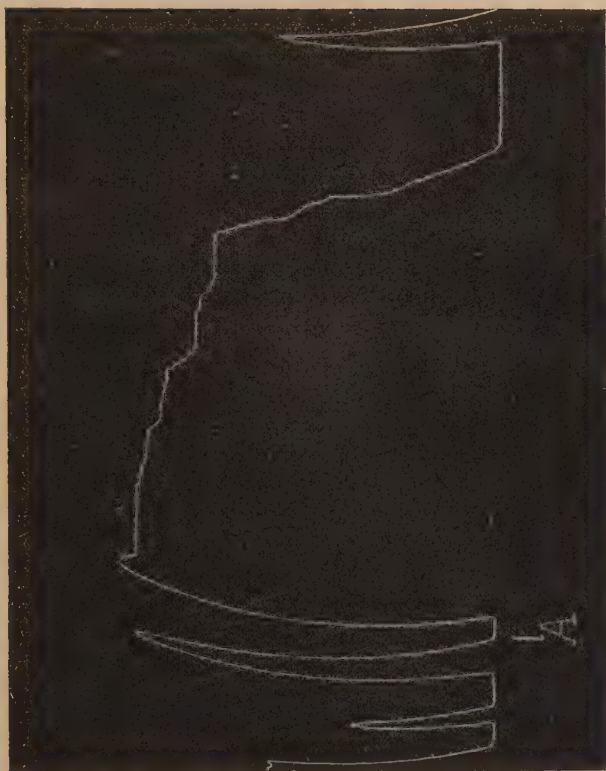
Pour nous assurer que la vessie de notre animal fonctionne bien, nous faisons une injection intraveineuse de 1 centimètre cube d'une solution d'adrenaline à $\frac{1}{1000}$ et obtient une tétanisation du muscle vésical comme le montre le tracé n° 3.



Tracé n° 4 — Mouvements de la vessie avant l'injection.



Tracé n° 2 — Injection intraveineuse de 3 grammes d'Urotropine. —
Mouvements de la vessie.



Tracé n° 3 — Injection intraveineuse de 1 centimètre cube de solution d'adrenaline à 1/1000 — Mouvements de la vessie.

CHAPITRE II

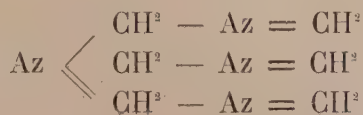
ÉTUDE CHIMIQUE

L'urotropine est encore désignée sous les noms d'aminoforme, formine, formoline.

Elle fut préparée pour la première fois par Butlerow, en 1860, en faisant passer un courant de gaz ammoniac sec sur de la poudre de trioxy méthylène. Cet auteur l'appela hexa-méthylène-tétramine.

En 1869, Hofman démontra qu'on pouvait obtenir l'Urotropine en faisant passer un excès d'ammoniaque sur les vapeurs de formaldheyde.

L'hexa-méthylène-tétramine a pour formule de constitution $(C II^2)^6 Az^4$, formule que Losekann développe de la façon suivante :



Trillat prépare l'hexaméthylène-tétramine en faisant agir l'ammoniaque sur le méthanal ou aldéhyde formique.



On l'obtient en traitant le formol commercial par l'ammoniaque; il y a une élévation notable de la température et par évaporation du liquide, on obtient des cristaux que l'on fait recristalliser dans l'alcool. Les détails de sa préparation sont d'ailleurs tenus secrets.

L'hexaméthylène-tétramine est un corps transparent incolore, cristallisé en rhomboèdres très brillants. Il est très stable quand il est conservé à l'abri de l'humidité, à la température ordinaire il est sans odeur, mais en le chauffant légèrement, il se dégage une légère odeur de formol. A température plus élevée, il se décompose complètement en formol et ammoniaque. Lorsqu'on chauffe sa solution sulfurique après avoir ajouté une ou deux gouttes de perchlorure de fer l'odeur de formol qui se dégage est très violente.

L'urotropine est très soluble dans l'eau. D'après Delépine, 81 gr. 30 se dissolvent dans 100 gr. d'eau à la température de 12°. La chaleur ne semble pas augmenter sa solubilité dans l'eau.

Cette solution, portée à l'ébullition dégage du formol et de l'ammoniaque.

L'urotropine est très soluble dans le chloroforme, mais moins soluble dans l'alcool, soluble aussi dans le sulfure de carbone mais insoluble dans l'éther.

L'urotropine est une base. La réaction de sa solution

aqueuse est alcaline au papier de tournesol. Elle a un goût d'abord sucré qui devient ensuite légèrement amer.

Réactions chimiques

1° *Par le Brome.* — Les réactions de l'urotropine par le brome sont les plus importantes de toutes, car elles sont très caractéristiques et de plus, très faciles à obtenir.

Lorsqu'on ajoute de l'eau bromée en solution saturée à une solution aqueuse d'urotropine on obtient un superbe précipité jaune orangé qui disparaît d'abord très rapidement, et ne se maintient qu'avec un excès de réactif et se dissout par la chaleur. Cette réaction se fait à froid et c'est elle qui permet de retrouver l'urotropine dans les urines. Nicolaïer fait remarquer que l'urine albumineuse donne avec l'eau bromée; un précipité qui devient jaunâtre avec un excès de réactif bromé. Mais la différence est facile à faire d'avec les produits d'addition du brome et de l'urotropine, car l'albumine par la chaleur donne un coagulum, tandis que l'urotropine bromée est soluble à chaud. Le précipité jaune orangé que l'on obtient par l'eau bromée se compose de deux produits différents : urotropine bi-bromée et urotropine tétra-bromée.

Hoemel a signalé une autre réaction de l'urotropine par le brome que nous avons vérifiée. Lorsque dans

une solution d'urotropine dans le chloroforme, on verse quelques gouttes d'une solution de brome également dans le chloroforme, on obtient un précipité jaune qui se maintient et au bout de peu de temps se dépose au fond du verre à expériences. Ce précipité est constitué par un tétrabromure d'urotropine.

2° *Par l'Iode*, — Une solution aqueuse d'urotropine dans laquelle on verse de l'eau iodée, donne un précipité jaune marron qui tourne au vert. Ce précipité ne se maintient qu'avec un excès de réactif. Cette réaction n'est pas aussi caractéristique que celle de l'eau bromée car elle est très difficile à obtenir avec une solution d'urotropine dans l'urine.

Comme l'urotropine en solution sulfurique dégage du formol surtout à chaud, on peut obtenir par ce moyen une série de réactions colorantes qui sont les réactions du formol et dont quelques-unes ont été signalées déjà par Jorissen.

La plupart de ces réactions ont été obtenues soit à froid, soit en chauffant avec précaution, soit en ajoutant à la solution sulfurique une ou deux gouttes d'eau.

La *solution sulfurique d'urotropine* donne avec les *sels de morphine* une coloration violette se produisant à froid et qui passe rapidement au bleu foncé, surtout si l'on chauffe.

Avec la *dionine*. — Une coloration violette.

Avec la *codeine*. — Belle coloration bleu de Prusse devenant plus foncée à chaud.

Avec la *narceine*. — Coloration jaune clair se pro-

duisant très vite et à froid, mais passant très rapidement au vert foncé si l'on chauffe.

Avec la *thébaïne*. — Une coloration rouge tournant au jaune verdâtre.

Avec la *santonine*. — Coloration jaune à froid, qui passe au rouge cerise par la chaleur.

Avec le *chlorydrate d'héroïne*. — Coloration rouge fuchsine qui devient violette par la chaleur.

Avec le *pyrogallol*. — Coloration d'un beau rouge, mais qui ne se produit qu'à chaud.

Avec le *salophène*. — Coloration rouge fuchsine tournant au rouge brun par la chaleur.

Avec le *salol*. — Coloration rouge lie de vin devenant très foncée par la chaleur.

Avec le *naphtol*. — Coloration jaune safran qui tourne au rouge brun.

Avec la *resorcine*. — Coloration jaune safran.

Avec le *gaiacol*. — Coloration violette.

Avec la *créosote*. — Coloration d'un beau rouge cerise tournant au rouge brun par la chaleur.

Avec le *menthol*. — Coloration rouge ne se produisant qu'à chaud.

Avec le *eucalyptol*. — Coloration d'un rouge brique à froid, qui tourne au rouge brun par la chaleur.

Avec la *terpine*. — Coloration franchement rouge.

Nous nous sommes assurés, avant de vérifier toutes ces réactions colorantes, que la solution d'urotropine dans l'acide sulfurique pur, chauffée même jusqu'à l'ébullition ne donne aucune coloration.

CHAPITRE II

VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE L'UROTROPINE

L'Urotropine. — Antiseptique des voies urinaires.

L'action antiseptique de l'urotropine est la propriété principale de ce corps, c'est celle que tous les auteurs se sont efforcés de mettre en évidence par l'expérimentation et la clinique. Nicolaïer est le premier qui ait fourni un travail complet sur la question en 1894, et c'est depuis cette époque seulement que l'urotropine a mérité de prendre place en thérapeutique au premier rang des médicaments tels que le salicylate de soude, l'acide benzoïque, le salol qui visent à produire une action antiseptique sur les organes et le liquide urinaire, en s'éliminant par la voie rénale. Ces médicaments sont d'usage courant en clinique, cependant tous les praticiens n'ignorent point combien leur action est inconstante et peu sûre. A ce sujet, voici comment

s'exprime M. Guiard, dans son livre sur le traitement du prostatisme :

« Nous ne devons pas pourtant abandonner tout
« espoir de réaliser l'antisepsie des voies urinaires par
« une médication interne et d'en obtenir d'excellents
« résultats thérapeutiques. Je dois même réserver une
« mention spéciale à un nouveau produit, l'urotropine,
« que le professeur Nicolaïer a eu le grand mérite
« d'introduire dans le traitement des affections inflam-
« matoires de la vessie et de l'urèthre. Nous pouvons
« ranger ce médicament au premier rang de ceux
« qu'il convient d'utiliser chez les prostatiques infec-
« tés; les résultats que j'en ai obtenus ont été très
« satisfaisants; mais si nombreux et si surprenants
« que soient les bons effets qu'il exerce, ils ne sont pas
« constants et il existe en dehors de la tuberculose
« quelques observations dans lesquelles son action est
« restée complètement impuissante. »

L'action de l'urotropine dans les infections des voies urinaires doit être, selon nous, envisagée dans deux sortes de cas. Dans un premier groupe, nous comprenons toutes les lésions infectieuses secondaires où l'infection n'est pour ainsi dire que symptomatique; par exemple, la cystite consécutive à un rétrécissement urétral ou la cystite des tabétiques. Ici l'urotropine rend de réels services, elle calme les phénomènes douloureux et diminue l'infection, mais ses bons effets ne sont pas durables et ne se maintiennent pas tant que dure la cause initiale de l'affection. Dans un second groupe de faits, nous envisageons les infections profondes et anciennes, où l'urotropine agit souvent comme un anti-

septique interne puissant ; sous son influence, en effet, les urines redeviennent claires, les douleurs se calment légèrement, mais il est illusoire d'obtenir avec ce médicament une guérison même passagère.

Il est un premier fait qu'il nous faut mettre en lumière et sur lequel nous devons particulièrement insister, c'est que l'urine des malades ayant pris de l'urotropine, devient claire et reste claire dans la plupart des cas. Or, aucun médicament de ce genre y compris le salol, n'est capable de produire un pareil effet. Il nous a été donné d'observer ce phénomène en particulier chez un tabétique dont nous publions plus loin l'observation (Observation XXI). Ce malade rendait des urines très troubles et, de plus, se plaignait de violentes douleurs dans la région vésicale. Une dose de 1 gr. 50 d'urotropine par jour, rendit aux urines leur limpidité et atténua d'une façon considérable les phénomènes douloureux et, en outre, ce qui est bien en faveur de l'action bienfaisante du médicament, c'est qu'après la suppression de l'urotropine, les urines redevinrent troubles et le malade recommença à souffrir.

La clarification des urines est le principal effet de l'urotropine ; c'est un résultat facile à vérifier et qui saute aux yeux dès que l'on emploie ce médicament. La sédation des douleurs est moins constante, cependant nous avons trouvé des malades, de vieux urinaires en général, qui ont redemandé du médicament après en avoir pris une première fois (Observations XXI et XXIII). Un autre caractère de l'action de l'urotropine, c'est qu'après l'ingestion de ce remède, l'urine d'abord alcaline et d'odeur ammoniacale, perd

cette réaction alcaline pour en prendre une légèrement acide et l'odeur ammoniacale disparaît complètement, au moins tant que dure l'action de l'urotropine.

On comprend, dès lors, que ce médicament puisse avoir une influence heureuse sur les infections des voies urinaires. Nous avons pu remarquer que cette action favorable se manifestait surtout dans les infections légères ou récentes, en particulier dans celles résultant de rétention d'urine, soit à la suite de paralysie vésicale ou de rétrécissement urétral. Dans ces cas, l'urine résiduale favorise la pullulation des bactéries, et la décomposition de l'urine, empire l'état du malade. Dans de tels cas, où l'urine est alcaline, ammoniacale et souvent purulente, l'action de l'urotropine est remarquable et, de l'avis des auteurs, surpasse l'action des divers remèdes et diurétiques, tels que benzoates, salol, bleu de méthylène, et Casper la considère comme un spécifique dans ces affections. Ce dernier, en effet, dans les cystites ammoniacales des vieillards, a obtenu une amélioration inespérée et, a pu maintenir les malades dans un état très satisfaisant par l'urotropine. Il l'a employée maintes fois pour des hypertrophies de la prostate durant depuis des années avec une rétention d'urine, une cystite dont la guérison est malheureusement impossible et il a pu rendre l'existence supportable aux malades, ce qu'il considère comme un devoir du médecin. Il faut dire que bon nombre de cas de cystites légères, bénignes, guérissent toutes seules après suppression des causes qui les provoquaient et sans urotropine, de même qu'on voit des améliorations de cystites provenant de rétrécissements dans les voies

urinaires, quand on élargit le calibre des canaux et que l'écoulement de l'urine se rétablit. Cependant l'urotropine est un remède excellent, tant que la cause première de la maladie n'a pas disparu et elle soutient et favorise le traitement local qu'il ne faut jamais négliger dans ces cas.

La blennorrhagie semble être améliorée souvent par l'urotropine. Le médecin anglais Dalton dans un travail publié dans *The Therapist* publie un certain nombre d'observations, desquelles il découle que l'urotropine aurait une réelle valeur pour guérir les écoulements provenant d'uréthrites postérieures (Observations XV, XVI). Nous croyons devoir nous ranger à l'avis de Goldberg qui dit que les infections gonorrhéiques légères sont très améliorées par l'urotropine, surtout lorsque ces infections sont assez limitées (Observations XI à XIV). Dans ces cas l'urotropine contribue à maintenir les bons effets d'un traitement local en aseptisant les urines. De plus, il est facile de comprendre que ce médicament, par son action sur les microorganismes, dont il entrave le développement, peut, dans certains cas, empêcher la propagation de l'infection et jouera ainsi un grand rôle au point de vue prophylactique.

Quand on passe maintenant à l'étude de l'action de l'urotropine dans les cystites à infection plus prononcée, on peut voir que ce médicament a une certaine valeur dans le traitement symptomatique de ces affections et, qu'il peut apporter aux malades un grand soulagement.

Orlowsky l'a employée chez sept malades atteints

de cystite (à la dose de 0 gr. 50, trois fois par jour). Pour mieux déterminer l'action de l'urotropine, il procède de la façon suivante : après avoir soumis ses malades à un traitement indifférent, il leur a administré de l'urotropine, après quoi, il les a soumis de nouveau à un traitement indifférent. Pendant toute la durée de l'observation, il a donné à tous les malades la même nourriture et il a constaté que sous l'influence de l'urotropine, les phénomènes catarrhaux s'améliorent, les douleurs éprouvées pendant la miction deviennent moins aiguës.

Casper reconnaît une valeur réelle à l'urotropine dans le traitement des cystites graves, accompagnées d'état général mauvais et dans les pyélo néphrites ascendantes consécutives. Voici comment il s'exprime :

« Dans les cas où il y a de la suppuration dans les
« reins et la vessie souvent depuis des années, il existe
« de véritables intoxications du sang. Alors que
« l'inflammation dure déjà depuis longtemps sans
« avoir amené de troubles généraux, l'état des
« malades se modifie subitement ; ils s'affaiblissent,
« perdent l'appétit, le teint devient livide, la langue
« sèche, la soif est ardente et continuelle, la température
« s'élève. C'est la fièvre urinaire chronique qui pro-
« vient d'une résorption des toxines des microorga-
« nismes ou d'une intoxication par l'urine.

« C'est dans ces sortes de cas que l'urotropine mani-
« feste entièrement son effet. J'en ai traité un grand
« nombre par ce remède et, presque toujours, il amena
« une amélioration surprenante ; l'affaissement dis-

« parut, la langue devint humide et l'appétit fut
« recouvré. »

Dans ces sortes de cas l'urotropine amène, en effet, une amélioration considérable, en ce sens qu'elle calme les douleurs parfois violentes et arrête les fermentations ammoniacales de l'urine ; mais on ne doit pas songer à obtenir une guérison durable avec ce seul médicament, car il ne faut pas lui demander d'avoir une action directe sur les lésions ou les inflammations préexistantes des voies urinaires. Les lésions tuberculeuses, en particulier, ne semblent nullement modifiées par l'action de l'urotropine ; dans un seul cas pourtant, dont nous relatons plus loin l'observation, l'urotropine semble avoir apporté une légère amélioration et, de plus, nous devons ajouter que l'urotropine a été administrée dès que les premiers symptômes de l'affection ont apparu (Observation XXII).

L'urotropine agit comme un désinfectant de l'urine et, elle agit d'autant mieux, qu'on lui donne une action plus énergique à doses égales, en acidifiant simultanément l'urine à l'aide du benzoate de soude et de l'acide phosphorique. Nous avons vu, en effet, que l'action antiseptique de l'urotropine est due à ce qu'elle dégage de la formaldéhyde et que ce dégagement se fait beaucoup mieux et avec beaucoup plus d'abondance en présence d'un acide.

On peut dire que l'urotropine est totalement inoffensive, même à de fortes doses. Jamais chez les malades auxquels nous l'avons administrée, nous n'avons eu à noter d'accidents. Cependant, M. Janet a pu observer une seule fois, une violente colique néphrétique consé-

cutive à l'ingestion d'une dose de 0 gr. 50 d'urotropine, et il a supposé que le malade devait avoir une susceptibilité particulière vis-à-vis de l'urotropine et, que chez lui, la décomposition de ce corps avec dégagement d'aldéhyde formique, devait se faire avec une intensité anormale.

Action dissolvante de l'urotropine sur l'acide urique

Quand on envisage l'action de l'urotropine sur les concrétions urinaires d'acide urique, il faut distinguer entre les phénomènes que l'on peut observer *in vitro* et ceux qui se passent dans l'organisme.

Bardet a fait observer que les solutions aqueuses d'urotropine peuvent dissoudre de l'acide urique et, à ce point de vue, il assimile l'urotropine à la pipérazine. Nous ne nous rangeons point à cette opinion, car nous avons pu voir qu'une solution d'urotropine à 2% ne dissout pas mieux l'acide urique que l'eau distillée, alors que la pipézarine a un pouvoir dissolvant dans le rapport de 1/2.

Ces résultats concordent d'ailleurs avec ceux de Loebisch et de Casper. Nicolaïer ne se range pas entièrement à cet avis. Il a déterminé la solubilité de l'acide urique dans les solutions aqueuses d'urotropine et il l'a trouvée légèrement supérieure à la solubilité de l'acide urique dans l'eau ordinaire et il ajoute que d'après ses essais personnels la solution aqueuse

d'urotropine à la température de 37° C dissout l'acide urique 7 fois mieux que l'eau.

La chaleur a certainement une influence sur la solubilité de l'acide urique ; mais il ne nous semble pas que le pouvoir dissolvant de l'urotropine soit augmenté d'une façon toute particulière par l'élévation de température, puisque l'eau distillée aussi, dissout une plus grande quantité d'acide urique lorsque la température s'élève.

Comment se comporte l'urine urotropinisée vis-à-vis de l'acide urique? Expérimentalement, l'urine d'un homme sain dans laquelle on fait dissoudre de l'urotropine se comporte vis-à-vis de l'acide urique comme une solution aqueuse d'urotropine. Quant à l'urine urotropinisée par ingestion, nous croyons comme Casper qu'elle dissout l'acide urique aussi peu que la même urine avant l'ingestion de l'urotropine.

Nous reproduisons ici les résultats obtenus par Nicolaïer :

TABLEAU I

DISSOLVANT	QUANTITÉ	TEMP.	ACIDE URIQUE		DONC DISSOUS
			Introduit	Retrouvé après 1 h. d'agitation	
Eau distillée.....	100 cc.	18° c	0.1604	0.1542	0.0062
Solution d'urotropine à 1 %	100 cc.	18° c.	0.1534	0.1328	0.0106
Eau distillée.....	100 cc.	37° c.	0.1468	0.1396	0.0072
Solution d'urotropine à 1 %	100 cc.	37° c.	0.1530	0.1014	0.0516

TABLEAU II

DISSOLVANT	QUANTITÉ	TEMP.	ACIDE URIQUE		Augmentation de l'acide urique introduit	Diminution de l'acide urique introduit
			introduit	trouvé après 4 h. d'agitation		
Urine.....	100 cc.	48° c.	0.1658	0.1260	»	0.0102
Urine.....	100 cc.	37° c.	0.1182	0.1268	»	0.0086
Urine + 1 % urotropine	100 cc.	48° c.	0.1400	0.1558	»	0.0158
Urine + 1 % urotropine	100 cc.	37° c.	0.1362	0.1258	0.0104	»

Cependant, les choses changent quand on passe de l'expérimentation pure à l'expérimentation clinique. Nous avons constaté avec tous les auteurs qui ont étudié la question, que les malades soumis à la médication par l'urotropine voyaient leurs urines, auparavant troubles et chargées d'urates, redevenir claires et perdre après un certain temps leur sédiment parfois considérable.

Nicolaïer, dans de longues et minutieuses expériences est arrivé à démontrer que des urines, qui avant l'ingestion d'urotropine, laissaient déposer un peu de leur acide urique, perdaient cette propriété par l'absorption de doses journalières de 1 gr. 50 d'urotropine, et dissolvaient même une partie d'acide urique qu'on ajoutait. Cependant la quantité d'acide urique varie dans des limites assez larges pour certaines expériences. Ceci n'a rien qui doive nous surprendre si nous considérons que les conditions dans lesquelles agit le médicament sont tout à fait différentes quand

ou les considère *in vitro* et *in vivo*. Dans l'organisme, en effet, nous avons vu que l'urotropine se décompose en aldéhyde formique et ammoniacque. Or, nous savons que l'aldéhyde formique principalement à chaud, constitue un excellent dissolvant de l'acide urique. Nicolaïer a montré que des urines qui, après repos, donnaient en abondance des urates ou des cristaux d'urates, ne fournissaient aucun dépôt de ces substances lorsqu'on les additionnait de quantités suffisantes de formoline, laquelle est une solution d'aldéhyde formique à 40 %. Tollens et Weber, d'autre part, ont signalé une combinaison de l'acide urique avec l'aldéhyde formique, combinaison qui est très facilement soluble et qui pourrait se faire à la température du corps. Ceci expliquerait alors pourquoi l'urotropine favorise dans l'organisme la dissolution de l'acide urique.

Neumayer, dans ce même ordre d'idées, a fait observer avec Rosenfeld que l'urotropine, tout en favorisant les conditions de dissolution de l'acide urique dans l'urine, en limite la précipitation chez l'homme. Il rapporte les observations de sujets chez lesquels, grâce à une alimentation riche en nucléine (riz de veau), le dépôt d'acide urique s'était considérablement accru et chez lesquels le traitement aux doses de 1 gr. 50 à 3 gr. d'urotropine avait abaissé le dépôt de 1/6 environ. Il ne nous a pas été donné de vérifier ces résultats, cependant nous avons toujours vu chez des malades les urates disparaître, après administration d'urotropine (observations XXIII, XXV). M. Ch. Vinay dans un article paru sur le *Lyon Médical* du 3 janvier 1904

donne la première place, dans la thérapeutique de la lithiase rénale, à la pipérazine et à l'urotropine. L'urotropine, dit-il, « semble avoir une action spéciale « élective sur le rein et les voies urinaires et permet « d'atteindre les lésions épithéliales localisées dans les « canalicules de Bellini et que Brissaud a signalées « dans le rein goutteux comme l'origine d'un calcul.

L'Urotropine et le traitement de la Bactériurie typhique

Du jour où l'on a reconnu la présence du bacille d'Eberth dans l'urine des typhiques, on a songé à l'importance que ce fait pouvait prendre au point de vue de la propagation de la fièvre typhoïde. La bactériurie éberthienne a été signalée dès 1881 par Bouchard, puis par Chantemesse et Widal et elle est devenue chose commune depuis la découverte de la sero-réaction. On a observé aussi la fréquence de la cystite éberthienne, Horton Smith et Richardson l'ont signalée à l'étranger et M. Vincent, dans une communication faite à la société de biologie, faisait connaître deux observations de cystite à bacille d'Eberth. La cystite à bacille d'Eberth prend une grande importance lorsqu'on considère qu'elle n'est qu'une phase de la bactériurie. On retrouve, en effet, celle-ci une fois que les principaux symptômes de la cystite ont disparu et elle peut persister longtemps après.

Petruschky a examiné cinquante cas de fièvre typhoïde et trois fois il a trouvé une masse de bacilles persistant longtemps dans l'urine. Dans un cas, une goutte d'urine renfermait environ 170 millions de bacilles typhiques de sorte qu'une telle urine est bien plus dangereuse que les fèces du malade. Richardson, au cours de l'examen de 37 cas de fièvre typhoïde à l'hôpital de Boston, trouva huit fois le bacille d'Eberth dans les urines des malades. Ces bacilles se présentaient au plus tôt le quinzième jour de l'infection et persistaient encore pendant la convalescence.

Cette bactériurie peut n'apparaître que pendant la convalescence et une fois produite elle disparaît difficilement sans traitement, elle peut persister pendant des semaines et même pendant des mois. Il ne faudrait pas croire que la bactériurie est une complication constante de la fièvre typhoïde. Neufeld dit que le maximum des cas est de 25 % et que son apparition est indépendante de la forme de la maladie.

Après Richardson, Neufeld a beaucoup insisté sur l'importance de la bactériurie typhique pour la prophylaxie de la fièvre typhoïde. Elle joue un très grand rôle dans la propagation de cette maladie et l'on comprend que l'on songe à tarir cette source d'infection.

Tout d'abord le fait que l'urine contient des bacilles typhiques d'une façon très considérable constitue un très sérieux danger. On n'a jamais pu déterminer la quantité de bacilles que pouvaient contenir les fèces d'un malade et Richardson fait remarquer avec juste raison, qu'on n'avait pas pensé à séparer les fèces des

urines pour la recherche du bacille et que peut être, souvent les bacilles troublées dans les matières fécales provenaient de l'urine. De plus, on comprend facilement que l'urine, par ce fait même qu'elle est liquide, soit plus apte à contaminer les sources d'eau et qu'en outre l'eau infectée de cette façon ne peut devenir suspecte ni par son apparence ni par son odeur.

Il y a une autre considération, au point de vue de la propagation de la fièvre typhoïde par l'urine, que Neufeld met bien en lumière :

« Le foyer infectieux, dit-il, n'est produit par les
« fèces qu'au point culminant de la maladie, tandis
« qu'il existe par l'urine dans nombre de cas, non
« seulement pendant la convalescence, mais encore
« longtemps après. J'ai cité des exemples de typhiques
« gardant une urine infectée de bacilles jusqu'à une
« époque où tout leur entourage devait les considérer
« comme tout à fait guéris et inoffensifs.

« Une eau infectée de bacilles peut, suivant les cas,
« produire une épidémie comme par explosion. L'urine
« fortement chargée de bacilles typhiques pénètre faci-
« lement dans les puits, les bassins d'eau stagnante et
« cette eau ne contractera aucun gout désagréable et
« sera chimiquement pure. Me basant sur les raisons
« théoriques je suis porté à attribuer une importance
« plus grande à l'urine des convalescents qu'aux fèces
« des malades dans la propagation de la fièvre
« typhoïde. Kubler et moi nous avons fait la décou-
« verte positive, sans objection, des germes de la
« fièvre typhoïde dans l'eau d'un puits à la campagne
« qui, selon la marche de l'épidémie, avait servi à

« propager la maladie, et nous pourrions démontrer
« que l'infection de la source avait eu lieu très proba-
« blement par l'urine et non par les fèces. »

Il était donc naturel que l'on songe à rendre cette urine aseptique.

Drake écrit dans *The Lancet* : « Il est de la plus haute
« nécessité de désinfecter l'urine de malades. L'usage
« de l'urotropine sera appréciable en prévenant la
« dissémination de la fièvre typhoïde [par l'urine
« comme agent d'infection. Et je vois, ici, un vaste
« champ de succès par l'usage de l'urotropine. Grâce à
« ce médicament nous sommes à même d'arrêter
« le développement et d'entraver la vitalité des
« microorganismes pathogènes de toute espèce dans
« l'intérieur du corps, avant leur évacuation par les
« voies urinaires... »

Horton Smith, la même année, étudiait dans un long travail paru dans *The Lancet*, la valeur de l'urotropine dans la fièvre typhoïde.

Richardson, avant lui, avait trouvé dans neuf cas que les bacilles typhiques disparaissaient rapidement par l'usage de l'urotropine.

Les neuf malades prirent de l'urotropine 1 gr. 50 par jour en trois fois. Au bout de 48 heures, les germes avaient disparu, on continua à donner la même dose de médicament pendant 10 jours. Sur les neuf malades huit purent être examinés plus tard et on constata que l'effet s'était maintenu chez un seul malade qui avait des quantités énormes de bacilles ; la bactériurie reparut 3 jours après la cessation du traitement et disparut dans la suite,

Tout en confirmant les résultats donnés par Richardson, Horton Smith rapporte neuf observations dont nous reproduisons les plus importantes (observations XVII, XVIII et XIX) et qui démontrent « que nous « possédons dans l'urotropine presque un spécifique « de la bactériurie et de la cystite éberthienne. »

« Si nous examinons l'effet du remède, ajoute-t-il, « dans les cas de fièvre typhoïde avec complications « vésicales nous pouvons dire qu'il agit d'une manière « immédiate et extraordinaire. Si l'urine a été trou- « blée par des bacilles, au bout de 24 heures c'est-à- « dire après l'ingestion d'une dose de 1 gr. 50, l'urine « sera tout à fait claire. L'action est tellement frappante « et rapide que si l'urine n'est pas claire au bout de « 24 heures, nous devons affirmer, à coup sûr, que le « bacille présent n'est pas le bacille typhique mais une « des variétés du coli bacille. »

Neufeld a expérimenté l'urotropine dans trois cas de bactériurie typhique (Observation XX). Il a remarqué que la plupart du temps les bacilles typhiques se présentent soudainement dans l'urine, et sans trouble apparent de celle-ci, mais que parfois ils apparaissent en quantité si considérable que d'un jour à l'autre l'urine est entièrement troublée. L'infection de l'urine apparaît souvent à la fin de la convalescence seulement, et il faut craindre l'apparition ou la réapparition de la bactériurie, jusqu'à la quatrième semaine de la convalescence. Quant à ce qui concerne l'action de l'urotropine, Neufeld confirme les résultats de ses prédécesseurs. Le nombre des bactéries diminue de telle sorte que l'urine se clarifie. L'urotropine ne

protège pas contre une nouvelle infection de l'urine, après cessation de son usage, elle doit donc être administrée jusqu'à la fin de la quatrième semaine de la convalescence.

Nous avons pu vérifier les résultats donnés par ces différents auteurs dans les cas de forte bactériurie typhique. En effet, lorsque l'urine du malade est troublée par la présence des bacilles, c'est-à-dire, lorsque la bactériurie est particulièrement intense, l'urotropine peut faire disparaître les bacilles et rendre l'urine très claire. Mais, et là nous sommes d'accord avec notre collègue M. Mahaut, l'urotropine est impuissante à faire disparaître complètement le bacille d'Eberth de l'urine.

Quelle est la meilleure façon d'administrer l'urotropine ?

Il semble que la plupart des médecins qui l'ont expérimentée l'ont donnée en cachets de 0 gr. 50 à raison de 3 par jour. Bien peu l'ont ordonnée sous forme de potion et pourtant, de notre avis, c'est de cette façon qu'on en obtient les meilleurs effets. L'urotropine passant en effet au bout d'un quart d'heure dans l'urine, il est nécessaire d'après nous, que ce médicament soit absorbé à des intervalles très rapprochés et à doses fractionnées, pour que son action antiseptique se maintienne. Aussi c'est en potion que nous préférons l'administrer. Le malade de notre observation XXII chez qui nous avons pu constater les bons effets du médicament, l'ingérait de cette façon.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Nicolaïer)

Résumée.

Femme Amalie Sch..., entrée à la clinique de Gottingue pour typhus abdominalis. Souffre d'une affection vésicale depuis de longues années et a été traitée antérieurement à la clinique même par du salicylate de soude mais sans succès.

A partir du 27 septembre, elle prend 1 gramme d'urotropine. Le 29, les urines ne sont plus ammoniacales et ont une réaction acide ; elles restent pourtant toujours troubles. On fait prendre à la malade 1 gr. 50 au lieu de 1 gr. le trouble des urines a disparu totalement douze jours après. La malade re prit encore de l'urotropine pendant quinze jours. Après la cessation de l'urotropine, les symptômes de la maladie ne reparurent plus.

OBSERVATION II (in Heubner)

F. P..., enfant de 10 ans, souffre d'une cystite gonorrhéique depuis deux ans, affection qui avait été précédemment traitée par des lavages sans aucun succès. L'urine est alcaline, fétide et légèrement albumineuse avec un abondant dépôt. On donne 0 gr. 10 d'urotropine par jour et on observe une amélioration des symptômes subjectifs et objectifs. Après deux mois et demi de traitement à l'urotropine, la guérison est totale, car quatre mois après la cessation de l'absorption d'urotropine, le malade est toujours bien portant.

OBSERVATION III (in Elliot)

R. G..., homme de 41 ans, souffre depuis un an d'une cystite aiguë. Urine trouble, fétide, légèrement acide, et contenant un dépôt très abondant. Le salol ne donne pas d'amélioration sensible ainsi que les lavages au nitrate d'Ag. (1/2000). On donne au malade 0 gr. 12 d'urotropine par jour en quatre fois. Déjà au bout de quelques jours il se produit un adoucissement dans les symptômes de la maladie qui au bout d'un temps très court ne se reproduisent plus après la cessation du traitement.

OBSERVATION IV (Nicolaier)

Georg R..., 62 ans, entre le 31 janvier 1895 à la clinique pour phthisie. Souffre depuis longtemps d'une hypertrophie prostatique et d'une maladie de la vessie. Il nie la blennorrhagie. A son admission à la clinique le malade émet

une urine trouble, fortement alcaline, à odeur très ammoniacale et donnant des dépôts considérables. Le malade prend 6 gr. d'urotropine par jour et déjà le premier jour quelques portions de son urine sont déjà claires mais toujours alcalines. Le troisième jour, l'urine des vingt-quatre heures est acide et contient un dépôt abondant renfermant des globules blancs, des débris de cellules épithéliales et des globules rouges. A ce moment les douleurs devinrent plus vives surtout après l'émission de l'urine. Comme elles pouvaient être dues à l'urotropine, on en cesse l'emploi le septième jour. Le lendemain, l'urine redevient ammoniacale et les douleurs diminuent un peu. On redonne dans la suite de petites doses d'urotropine (0 gr. 50 à 1 gr. 50) et les urines reprennent une réaction acide. Le malade quitte la clinique le 15 mars 1895. Lors de sa réadmission, 27 avril 1895, il est traité par du salicylate de soude jusqu'à sa mort, 27 mai 1895. Ce traitement fut absolument inefficace.

L'autopsie permit de reconnaître les lésions suivantes : urétrite ulcéreuse, cystite dyphthéritique, pyélite droite et urétérite.

OBSERVATION V (Nicolaïer)

(Résumée)

Auguste E..., 29 ans, entre à la clinique le 11 mai 1895, pour une cystite grave avec fermentation ammoniacale de l'urine, développée à la suite d'un accident ayant produit la paralysie du muscle constrictor vésical. On est obligé de le sonder pour extraire son urine, des lavages de vessie et de fortes doses de salicylate de soude. 5 gr. par jour, ne produisent aucune amélioration. L'urine est toujours alcaline, sent l'ammoniaque et a un dépôt abondant.

De nouveaux lavages avec l'acide phénique à 1 0/0

n'adoucissent que momentanément les douleurs, mais l'urine des vingt-quatre heures reste toujours ammoniacale. On fait prendre 1 gr. 50 d'urotropine par jour, déjà après les premières doses, l'urine des vingt-quatre heures extraite au cathéter possède une réaction acide. Le dépôt devient moins abondant, les douleurs disparaissent. On redonne au malade du salicylate de soude (6 gr. par jour), l'urine reprend sa réaction alcaline et son odeur ammoniacale, les douleurs deviennent si intenses que le malade supplie pour qu'on lui redonne le remède qui l'a si bien soulagé. Il prend ainsi, avec interruptions fréquentes, 1 gr. 50 d'urotropine par jour pendant quatre mois au bout desquels les symptômes de la maladie ne se présentent plus.

OBSERVATION VI (Nicolaïer)

(Résumée)

Marie F..., 28 ans, entre à la clinique féminine de Göttingue le 26 novembre 1898, avec des symptômes d'hématurie accompagnée de sensations de brûlure à chaque émission d'urine et des douleurs dans le dos se présentant sous forme d'accès.

Urine rouge sale, albumineuse, réaction alcaline et odeur ammoniacale. Dépôts abondants de globules rouges, de globules de pus. La malade prit 0 gr. 50 par jour d'urotropine jusqu'à son départ, 18 décembre 1898. L'urotropine ne donna de résultat qu'en ce que, dans certaines portions d'urine, l'odeur ammoniacale disparut complètement.

OBSERVATION VII (Nicolaïer)

(Résumée)

Friedrich P..., 39 ans, ouvrier à Gudansberg. entre à la clinique le 4 mai 1898, pour une myélite chronique ayant amené des troubles vésicaux. Urine trouble, albumineuse, alcaline, sentant fortement l'ammoniaque et très riche en sédiments. On fait au malade, pendant quatre jours, des lavages de vessie à l'aide d'une solution aqueuse d'urotropine à 1 0/0. Le malade ne ressent plus de douleurs après ces lavages et l'urine de la journée n'est plus ammoniacale, mais celle de la nuit l'est encore. Le malade prend pendant les quinze derniers jours de son séjour à la clinique de l'urotropine à l'intérieur, à la dose de 4 gr. 50 par jour. L'urine devint claire et acide et le malade sortit le 29 mai 1898, n'accusant plus aucun symptôme du côté de sa vessie.

OBSERVATION VIII (in Goldberg)

(Résumée)

Femme de 43 ans, atteinte de cystite subaiguë depuis deux mois. Prend sans autre traitement concomitant une dose de 0 gr. 50 d'urotropine par jour, pendant vingt jours seulement. On ne note aucune amélioration sensible.

OBSERVATION IX (in Goldberg)

(Résumée)

Femme de 75 ans. Cystite chronique, polyurie. Souffre depuis deux ans de sa maladie. Prend de l'urotropine à la

Or 4

dose de 0 gr. 50 par jour pendant trois mois. Une amélioration très sensible des symptômes se produit.

OBSERVATION X (in Goldberg)

(Résumée)

Femme de 77 ans. Cystite subaiguë qui dure depuis quatre mois. Le traitement à l'urotropine est institué et continue pendant deux mois. Pendant le premier mois, la malade prend 1 gr. 50 d'urotropine par jour en trois fois. Pendant le second mois elle en prend 1 gr. en deux fois. On a donné aussi du santal et du salol. Le résultat fut une amélioration très sensible des symptômes vésicaux.

OBSERVATION XI (in Goldberg)

(Résumée)

Homme de 63 ans. Hypertrophie de la prostate, cystite légère, tuberculose pulmonaire. La maladie a commencé il y a quatre mois environ. Le malade prend durant trois mois une dose de 1 gr. 50 d'urotropine par jour. Ce traitement est secondé par des lavages et on obtient une amélioration très sensible.

OBSERVATION XII (in Goldberg)

(Résumée)

Homme de 42 ans. Hypertrophie de la prostate, cystite chronique. Est soigné pendant six mois à l'urotropine, mais d'une façon intermittente et sans le secours d'aucun autre traitement. Une amélioration très sensible se fait sentir.

OBSERVATION XIII (in Goldberg)

(Résumée)

Homme de 60 ans. Hypertrophie de la prostate, cystite aiguë. Avant le traitement par l'urotropine, on faisait au malade un cathétérisme irrégulier et non aseptique. On le met à l'urotropine et on obtient au bout de deux mois une grande amélioration.

OBSERVATION XIV (in Goldberg)

(Résumée)

Homme de 60 ans. Hypertrophie de la prostate, cystite aiguë secondaire. Souffre de son affection depuis six mois, a été traité par le salol et le cathétérisme, prend de l'urotropine pendant quatre mois. Guérison complète.

OBSERVATION XV (in Dalton)

A. B..., 28 ans, blennorrhagie datant de 4 mois ; écoulement persistant malgré un traitement par des injections au sulfate de zinc et au permanganate de potasse et l'ingestion de santal. On ordonne des injections avec des solutions de bichlorure de mercure et d'acide phénique et à l'intérieur du santal. Les lésions s'améliorèrent puis restèrent stationnaires. Pendant quinze jours, aucun progrès. On donne alors de l'urotropine (3 fois par jour 0 gr. 50 cent.), le quatrième jour l'urine n'était plus que légèrement trouble, l'écoulement se réduisait à quelques gouttes et disparaissait entièrement le dixième jour.

OBSERVATION XVI (in Dalton)

C. D..., 25 ans, uréthrite à la suite d'une blennorrhagie datant de 7 mois. Le traitement avec des injections, le salol, le santal et le cubèbe, pendant quinze jours, amène un peu d'amélioration. Les dix jours suivants avec le même traitement l'état ne se modifie pas. On administre l'urotropine à 0 gr. 50 trois fois par jour, en continuant les injections et en supprimant tout le reste du traitement. Quelques jours plus tard l'urine était claire et l'écoulement se trouvait tari.

OBSERVATION XVII (in Horton Smith)

Marie G... La malade a une fièvre typhoïde très grave. Le 4 octobre 1899, la température étant tombée, elle éprouva de la difficulté à la miction. On la sonda et l'urine examinée contenait du pus et des bacilles typhiques en énorme quantité. Le 6, les choses en étaient au même point.

Elle prit de l'urotropine 0 gr. 30 le matin et autant le soir, et quatre jours plus tard, le 10 octobre, l'urine était normale et les cultures prouvaient qu'elle était stérile.

OBSERVATION XVIII (in Horton Smith)

Homme âgé de 24 ans. Fièvre typhoïde grave. Le huitième jour, le 8 novembre 1899, l'urine examinée fut reconnue troublée par la présence de bacilles d'Eberth. Elle était acide.

A partir du 8 novembre, le malade prit 1 gr. 50 d'urotropine par jour en trois fois. Le remède fut continué.

jusqu'après absorplion de 3 gr. d'urotropine. Après l'ingestion de 4 gr., l'urine fut examinée et on constata un changement marquant : au lieu d'être troublée elle était claire et les cultures ne révélèrent pas la présence de bacilles. Des résultats identiques furent obtenus après absorplion de 2 gr. et de 3 gr. Le malade semblait guéri et pourtant il n'en était pas ainsi car la bactériurie reparut une semaine après. Le 20 novembre, le malade reprit de l'urotropine pendant deux jours 1 gr. 50 par jour en trois fois. Déjà après l'ingestion d'un seul gramme, l'urine était claire, au microscope on apercevait des bacilles typhiques et la culture révéla leur présence en grand nombre. Après 1 gr. 50 les cultures de 3 gouttes d'urine ne montrèrent que 30 colonies de bacilles ; après 2 gr. seulement 6 et une colonie après 3 gr. le 23 novembre. Les bacilles n'ont donc pas été éliminés entièrement ; ils revenaient chaque fois que l'urotropine était supprimée. En effet, quatre jours plus tard l'urine était de nouveau troublée par les bacilles typhiques. L'urotropine fut alors donnée de nouveau à la même dose, mais pendant plus longtemps, du 27 novembre au 4 décembre. Il y eut un succès complet et l'urine examinée chaque jour du 6 au 16 décembre ne montra plus le retour de la bactériurie.

OBSERVATION XIX (in Horton Smith)

Homme âgé de 34 ans.

Entré en convalescence le trente-troisième jour de sa fièvre typhoïde, le 25 novembre 1899. L'urine examinée pour la première fois ce jour-là était trouble et la culture décéla la présence de bacilles typhiques. Elle était acide contenait un peu de pus et pas d'albumine. Ni douleur ni fréquence dans la miction. Le 29 novembre, la constitution de l'urine ne changeant pas, l'urotropine fut donnée aux

mêmes doses que dans le cas précédent. Le 30 novembre, après 4 gr. 50 du remède, il y eut une amélioration marquée, mais l'urine contenait encore du pus et on voyait quelques bacilles au microscope. Les cultures montrèrent de nombreuses colonies.

Le 1^{er} décembre, après l'administration de 3 gr. d'urotropine, l'urine était claire, ne contenait plus de pus et on ne voyait plus de bacilles au microscope ; 21 colonies se développèrent cependant dans les cultures avec quatre gouttes d'urine. Le 4 décembre, l'urine fut reconnue stérile et le 6 décembre, l'urotropine fut supprimée : 10 gr. avaient été ingérés en tout. Les cultures du 9 au 16 décembre prouvèrent que l'urine ne contenait pas de bacilles typhiques.

OBSERVATION XX (in Neufeld)

Femme entrée le 30 août 1899 au cinquième jour de sa fièvre typhoïde. Cas très grave avec des symptômes cliniques importants. Le 3 septembre, taches rosées abdominales desquelles on peut extraire des bacilles typhiques. Le 21 septembre, c'est-à-dire le vingt-septième jour de la maladie l'urine tout à coup se troubla. La malade déclara qu'à la première émission d'urine trouble elle avait ressenti une légère sensation de brûlure. L'urine faiblement acide renferme un peu de pus et d'albumine. L'albumine existait déjà auparavant, et n'a aucun rapport avec la bactériurie. L'urine contenait des bacilles typhiques en très grande quantité.

Du 1^{er} au 16 octobre, la malade prit de l'urotropine, il en résulta une clarification immédiate de l'urine. Entre temps, la chute de la fièvre s'était produite le 7 octobre. Dans plusieurs examens, dont le dernier eut lieu le 13 octobre, les cultures n'avaient plus donné de colonies, on cessa l'urotropine le 16 octobre.

Le 1^{er} novembre, c'est-à-dire plus de trois semaines après la chute de la fièvre, il se produisit soudainement un trouble très prononcé et les bacilles typhiques reparurent. Ils disparurent rapidement après l'ingestion d'urotropine qui fut administrée pendant quatorze jours. Le 15 novembre la malade quitta l'hôpital sans que la bactériurie se fût reproduite.

OBSERVATION XXI (Personnelle)

Recueillie dans le service du D^r CHAPPET, salle St-Bruno.

L. P. . . , 32 ans. Tabes. Cystite de rétention. Entre le 14 novembre 1903. Urines troubles alcalines à forte odeur ammoniacale contenant du pus et des débris épithéliaux. Cette affection nécessite son admission dans le service de chirurgie de M. Maurice Pollosson (St-Joseph) où on lui fait des lavages qui lui procurent une amélioration considérable. Il revient à la salle St-Bruno et au bout de quelque temps les douleurs recommencent. Les urines redeviennent troubles, reprennent leur odeur ammoniacale et le malade urine peu. On lui donne alors de l'urotropine (2 gr. par jour en 2 cachets) les urines redeviennent claires, perdent leur odeur ammoniacale et les douleurs sont moins violentes. Au bout de quinze jours de ce traitement on le supprime. Les phénomènes du début reprennent et le malade lui-même redemande de l'urotropine.

OBSERVATION XXII (Inédite)

Recueillie dans le service de M. le professeur LÉPINE.

R. F. . . , 20 ans. Salle Ste-Elisabeth, n° 39. Est en traitement à l'hôpital pour une pleurésie sèche. Signes de bacillose très nets. Le malade se plaint, le 6 novembre, de dou-

leurs très vives dans la région rénale, descendant vers la vessie. Les urines sont troubles et contiennent du pus en grande quantité. On soupçonne une pyelo-néphrite bacillaire. On propose au malade de le faire passer dans un service de chirurgie. Il refuse. Sur notre conseil, on lui fait prendre de l'urotropine (1 gr. 50 par jour) en potion, dans un julep gommeux. Dès le lendemain, on constate une légère amélioration dans l'état général du malade. Les douleurs semblent diminuer, cependant les urines sont toujours purulentes. Le malade prend de l'urotropine encore pendant trois jours, puis il cesse. Les phénomènes morbides recommencent alors. Le malade supplie qu'on lui redonne le médicament qui l'avait si bien soulagé. On accède à son désir. Le 12 novembre le malade nous dit que son état s'est beaucoup amélioré. Il ne souffre presque plus. L'appétit est revenu et les urines n'ont plus qu'un léger dépôt.

OBSERVATION XXIII (Personnelle)

Recueillie dans le service du professeur agrégé PIC
à l'hospice du Perron.

M. . . , 84 ans, salle Jacquard, n° 13.

Hémorroïdes. Hypertrophie de la prostate. Urines troubles à réaction alcaline. Douleurs prévésicales. A été traité par des lavages au nitrate d'Ag. qui ne lui ont apporté qu'une légère amélioration. Fait des lavages quotidiens à l'eau bouillie. On lui donne 1 gr. 50 d'urotropine. Les urines sont moins troubles, ont une légère réaction acide, les douleurs semblent avoir disparu. On retrouve l'urotropine par la réaction de l'eau bromée.

OBSERVATION XXIV (inédite)

R..., 62 ans, salle St-Lazare, n° 4. Hypertrophie de la prostate. Cystite et néphrite ascendante. Urines troubles, 800 gr. en 24 heures. Réaction nettement alcaline, odeur nauséabonde. Dépôt abondant. On met le malade à l'urotropine et on constate que les urines tout en perdant un peu de leur odeur restent cependant troubles et alcalines. Le dépôt n'a pas diminué.

OBSERVATION XXV (inédite)

B..., 77 ans, salle St-Léon. Athérome. Néphrite interstitielle. Hypertrophie de la prostate, surtout du lobe gauche, avec infection secondaire de la vessie. Urines troubles, albumineuses. Difficulté pour uriner, la miction se fait par gouttes. On met le malade à l'urotropine (1 gr. 50 par jour). Le troisième jour les urines sont moins troubles et on trouve l'urotropine dans les urines.

CONCLUSIONS

I. — La base hexaméthylène tetramine ou urotropine agit, dans l'organisme, en dégageant de la formaldehyde à la température du corps.

II. — Ses réactions chimiques, en particulier ses réactions colorantes semblent être les mêmes que celles de la formaldehyde.

III. — Elle agit comme antiseptique des voies urinaires, en améliorant les symptômes inflammatoires et douloureux mais son action ne se maintient qu'autant qu'on en continue l'administration.

IV. — Elle a une très heureuse influence dans la lithiase rénale en favorisant la dissolution de l'acide urique, probablement en provoquant la formation de combinaisons d'acide urique et de formol facilement solubles.

V. — Peut être utilisée dans la fièvre typhoïde, lorsqu'il y a bactériurie intense. Elle peut diminuer cette bactériurie mais elle est impuissante à la faire disparaître totalement.

VI. — L'ingestion de l'urotropine à la dose de 1 gr. 50 par jour ne produit aucun trouble fâcheux.

Vu :

Le Président de la Thèse,

H. SOULIER.

Vu :

Le Doyen,

LORTET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 16 Novembre 1904

Le Recteur

Président du Conseil de l'Université,

G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

BARDET. — Comptes rendus de la Société de thérapeutique.
Recherches sur l'action thérapeutique de quelques
dérivés du formol. 11 avril 1894.

NICOLAÏER A. — Sur l'emploi thérapeutique de l'Urotropine.
Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften.
N. 51. 1894.

MERCK. — Annales 1895.

NICOLAÏER. — Sur l'emploi thérapeutique de l'Urotropine.
Deutsche medicinische Wochenschrift, No 34. 1895.

NEUMAYER H. — Discussion au 14^{me} Congrès de médecine
interne, 1896. S. 424.

ROSENFELD G., et ORGLER A. — Traitement de la diathèse
urique. Centralblatt für innere Medicin. 1896. No 2.

CASPER L. — Propriétés et indications de l'Urotropine.
Deutsche medicinische Wochenschrift. 1897. No 45.

COHN J. — Expériences thérapeuthiques sur l'Urotropine.
Berliner klinische Wochenschrift. No. 42. 1897.

ELLIOT A. — Antiseptiques urinaires dans la cystite. The
North American Practitioner, No 10. Octobre 1897.

- LÆBISCH W.-F. — Un cas de Pyélite calculosa urica traité par l'Urotropine, Wiener klinische Wochenschrift. No 12. 1897.
- CASPER — Observations expérimentales et cliniques sur l'Urotropine. Monatsberichte über die Gesamtleistungen auf dem Gebiete der Krankheiten des Harn und Sexualapparates. Bd. III. No. 1. 1898.
- KELLY T.-G. — Sur le traitement de la Cystite par l'Urotropine. The Therapist vom 15. Octobre 1898.
- NEUMAYER. — Sur la Thérapeutique de la diathèse urique. Assemblée de l'Union médicale, à Munich, 9 mars 1898. Deutsche medicin. Wochenschrift. No. 15. 1898.
- PETRUSCHKY J. — Sur la présence en masse des bacilles typhiques dans l'urine des convalescents de la fièvre typhoïde. Ctrbl. f. Bakter. u. Parasitenk. Bd. XXIII. No. 14. 1898.
- DALTON G. — L'Urotropine dans les affections du canal uréthral postérieur. The Therapist. Octobre 1899.
- GROSLIK (Varsovie). — Sur la valeur curative de l'Urotropine. Centralblatt für die Krankheiten der Harn- und Sexualorgane Bd. VI. Heft 5.
- NICOLAÏER. — Expériences cliniques sur l'Urotropine. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 38. 1899.
- RICHARDSON M.-W. (Boston). La bactériurie dans les cas de fièvre typhoïde. Medical News 4. Novembre 1899.
- RICHARDSON M.-W. — Sur la valeur de l'Urotropine comme désinfectant de l'urine et sur son emploi dans la fièvre typhoïde. The Journal of experimental Medicine. New-York, No 1. 1899.
- RICHARDSON M.-W. — Sur la présence des bacilles typhiques dans l'urine et de son danger pour la santé publique. Journal of the Massachusetts Association of Boards of Health. Juillet 1899.

DRAKE-BROKMANN (Bharatpur, Rajputana, Indien). Remarque sur la valeur de l'Urotropine et sur son application pratique comme antiseptique urinaire. The Lancet 30. Juin 1900.

GOLDBERG, Berthold. (Wildungen). L'Urotropine dans le traitement de la Cystite. Centralblatt für innere Medicin, 14. Juillet 1900.

HORTON-SMITH (Londres). — Le bacille typhique et la fièvre typhoïde. The Lancet v. 24. und 31. Mars und 14. Avril 1900 und British Medical Journal v. 7 avril 1900.

JANET M.-J. (Paris). Traitement de la bactériurie par l'urotropine. Le Bulletin médical, Paris, 22 Sept. 1900.

ORLOWSKI (Saint-Petersbourg). — Recherches comparatives sur l'Urotropine, la piperazine, la lysidine, l'uricé-dine, et le bi-carbonate de soude dans la diathèse urique. Zeitschrift für klin. Medicin. 1900. 3 und 4. Heft.

BARDET. — Société de thérapeutique 1901.

COURMONT ET LESIEUR. — Journal de Physiologie et de Pathologie générales, 1904.

LESIEUR. — Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 1^{er} décembre.

LESIEUR ET MAHAUT. — Congrès d'hygiène coloniale. Mai 1904.

MAHAUT. — Thèse de Lyon. Novembre 1904.

VINAY CH. — Traitement de la lithiase rénale. Lyon médical du 3 janvier 1904.

LYON. — IMPRIMERIE WALTENER & Cie
3, Rue Stella,
